

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 成果報告
 期中進度報告

漲落與微小生物系統

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 97-2112-M-009-008-MY3

執行期間：98年8月1日至99年7月31日

計畫主持人：張正宏

共同主持人：

計畫參與人員：蔡政展、鄧德明、謝宏慶、李宜芳、呂易達、張朝昇

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：國立交通大學物理研究所

中華民國 99 年 5 月 25 日

(一) 中、英文摘要及關鍵詞(keywords)。

本計劃探討生物系統的非平衡統計問題，包括

- (i) 酸敏感離子通道(ASIC)的動力及熱力行為。
- (ii) 聚合物施於幾合體的熵力，及其對 Jarzynski 等式的影響。
- (iii) 自旋系統的自旋遲豫和隨機共振，及生物體裏的驅磁性(magnetotaxi)。
- (iv) 神經細胞上不均勻離子通道分佈對動作電位傳導的影響。
- (v) 大腸桿菌趨化性(chemotaxi)受器及微小生物感應器因漲落造成的測不準極限。
- (vi) 噪聲對系統生物學中基因調控網路穩定性的影響。
- (vii) 漲落對自組裝單層膜 SAM 上孤粒子波波前潰散行為的影響。

關鍵詞: 離子通道、熵力、自旋遲豫、隨機共振、神經細胞、漲落、測不準極限、基因網路穩定性、噪聲、孤粒子、自組裝單層膜。

This project is aimed at studying non-equilibrium statistical mechanics in biological systems, including

- (i) the kinetic and thermodynamics of the Asic Sensing Ion Channel (ASIC).
- (ii) the entropic force exerting on a geometry and its influence on the Jarzynski equality.
- (iii) the relaxation and stochastic resonance in spin systems and its role in magnetotaxi.
- (iv) the behavior of action potentials on axons of non-uniform ion channels.
- (v) the measurement uncertainty of E.coli chemotaxi receptor arising from fluctuations.
- (vi) the stability of gene regulation network under noises.
- (vii) the fluctuation induced front broadening of soliton on self-assembled monolayers.

Key words:

ion channel, entropic force, spin relaxation, stochastic resonance, neuron, fluctuation, measurement uncertainty, gene network stability, noise, soliton, SAM.

(二) 報告內容

前言(研究目的)

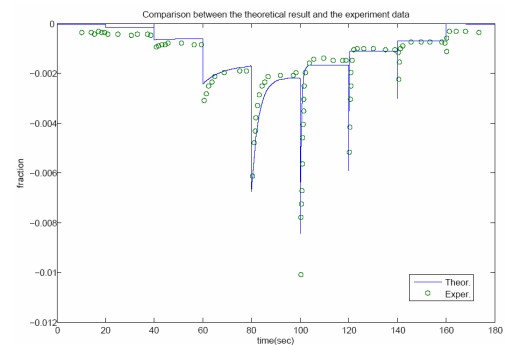
本計劃主要研究當漲落、噪聲、非平衡、隨機、熵扮演重要角色時的小尺度生物系統問題。

研究目的方法，文獻探討，結果與討論(依以下七項子計劃分別列述)

A. 酸敏感離子通道(ASIC)的動力及熱力行為:

研究目的、方法、文獻

酸可活化許多疼痛受器而引發疼痛，神經細胞上的酸敏感離子通道(Acid-sensing ion channels, ASICs)是偵測組織中酸濃度的一種通道。ASICs 的研究最近頗有進展，生理實驗發現注射酸性生理食鹽水可引起長期痛覺過敏，蛋白質分析上 ASIC 結構也剛被解出[Nature 460, 30 (2009)]。在 ASIC 家族成員中，ASIC3 亞型對酸最為敏感。最近實驗發現 ASIC3 的導電性對 pH 變化以兩階段達到平衡，顯示該通道至少有三個主要 conformational states。另外，導電性對 pH 值的來回改變並非 reversible [J. Yagi, et al, Circ. Res., 99, 501(2006)]，這暗示著該 states 間的自由能高低有特別搭配方式。本子計劃探討此類 ASIC 的動力及熱力行為。



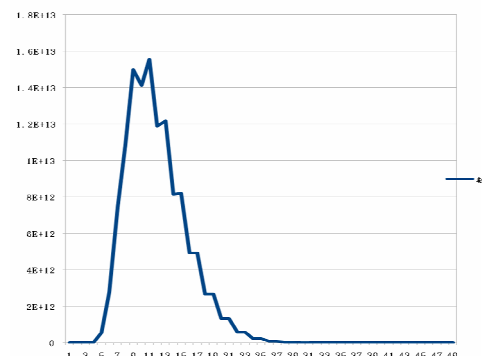
結果與討論

我們提出理論模型，解釋了許多實驗上觀察到的 ASIC 行為，如導電性對 pH 值的變化(上圖綠點為實驗，藍線為我們的理論結果)。

B. 聚合物對任意幾合體的熵力，及其對 Jarzynski 等式的影響:

研究目的、方法、文獻

在宏觀世界，熵的效應常常微不足道，然而在微觀世界，它的影響不但不可忽略，有時甚至可成為演化的主要驅動力。例如最近研究發現熵和焓(enthalpy)的力量在染色體分開過程的貢獻不相上下(S. Jun et al, PNAS 2006; P.R. Cook et



al, J. Cell Bio 2009)。然而熵的計算是統計力學裏的棘手問題，很少例子可直接算出它的確切值。本子計劃嘗試計算聚合物在不同幾何下的熵，和它的熵力在軟硬邊界下作的功，以及熵力主宰下的 Jarzynsky equality 等熱力學及非平衡統計力學問題。

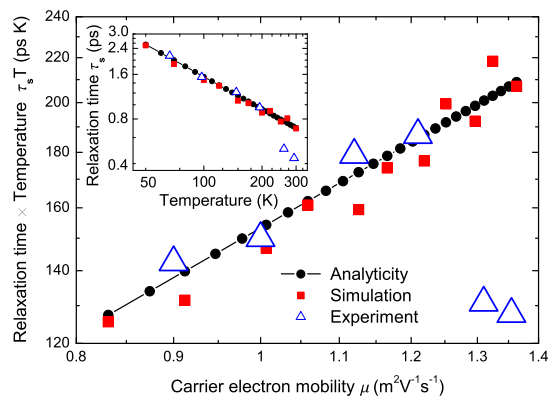
結果與討論

我們已找到一種簡單方法可以 exactly 算出一條 polymer 作用在任何不同幾何面上的熵力。(右圖為使用此方法在一維系統下算出的 microstates 數量)。

C. 自旋系統的自旋遲滯及隨機共振及生物體裏的驅磁性:

研究目的、方法、文獻

自旋格點(spin-lattice)系統是研究許多平衡及非平衡統計的重要模型，我們在這類系統上製造雙位能井，研究隨機共振，了解在這種系統噪聲如何放大週期性的磁訊號。另外我們好奇某些生物驅磁性(magnetotaxi)的效率是否跟此類系統的隨機共振有相同運作機制。



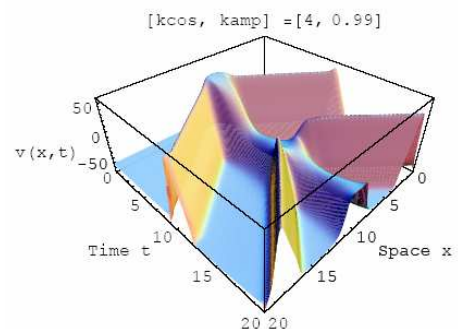
結果與討論

目前正在使用 Monte Carlo 及 Molecular dynamics 探討量子自旋及古典自旋的行為。相關的自旋遲滯問題已獲相當成果(右圖為我們的理論結果與實驗比對)。

D. 神經細胞上不均勻離子通道分佈對動作電位傳導的影響:

Hodgkin 及 Huxley 的有名方程可用來描述均勻離子通道密度的動作電位行為 [Hodgkin et al, J. Physiol. 117, 500 (1952)]。然而在真實狀況下離子通道的分佈卻可以是很複雜的，例如離子通道群聚(cluster)現象[N. Issa, et al, PNAS 91,7578(1994)]，髓鞘內外通道不均勻分佈現象[Waxman, et al, Science 228,1502(1985)]，或因藥物或病變造成的離子通道阻塞及不均勻分佈(例如阻塞鈉通道的 tetrodotoxin 及阻塞鉀通道的 tetraethylammonium)。

最近，離子通道濃度漲落對神經訊號傳遞造成的影響已受到關注[G.Schmid, et al, Phys.Biol. 1,61(2004)]，然而探討範圍只侷限在某個離子通道 cluster 內或 patch 內的電位變



化，對 axon 上電位傳播行為所知甚為缺乏。本子計畫即設定在探討離子通道濃度漲落對神經訊號傳播的影響。

結果與討論

當鈉鉀離子通道濃度不同時，我們發現許多不平常的有趣電生理訊號，包括 action potential 被 trap 住，被反轉，自發的 action potential 源(如上圖)，這現象和最近實驗上觀察到的特定離子通道缺乏時而產生的疼痛生理現象頗為相應。

E. E.coli chemotaxi 的 receptor 及一般微小生物 sensor 因漲落造成的測不準極限:

研究目的、方法、文獻

當細胞膜上受器接收到訊號分子，會啟動細胞內的生化反應。在訊號分子濃度低的環境或在受器少的系統，訊號的漲落較大，它將造成可觀的測不準極限。受器自由能的 landscape 一般可有多個深淺不一的極小值，然而一般只被等效成兩個，對應到受器的 bound state 及 unbound state。本子計劃想了解簡化後的等效受器的測不準極限是被高估或低估。另外，多個自由能極小值代表著同個蛋白質的不同穩定構型，因此這些構型之間的噪聲不該是完全獨立，本子計劃想了解噪聲 correlations 將升高或降低漲落。

結果與討論

目前我們已推導出高維度的 Langevin 方程來描述多態受器行為，正在探討這個 matrix 型式的 Ornstein-Uhlenbeck process，及它在不同 noise correlation 下的測不準極限。

F. 噪聲對系統生物學中基因調控網路穩定性的影響:

研究目的、方法、文獻

系統生物學裏經常有複雜的網路。即使處在有躁聲的環境，這些網路有很高的穩定性。即使同科屬種的動物生理組織相近，他們卻不會因躁聲影響而長成其他生物。什麼原因使一個網路有如此安定的特性是我們好奇的問題，一個可能的答案是這些網路常有許多 redundant 的 pathways。網路 redundancy 及 robustness 之間的關係是本子計劃關切的問題。目前文獻上的網路穩定性研究常集中在探討簡單的動態系統不動點的穩定性問題。然而在生物系統中，極限環(limit cycle)的穩定性才應是真正的問題，尤其是當網路的個別項的量有漲落或甚至離散而需要用 Petri Net 描述時。

結果與討論

目前我們正在研讀相關論文及請一些這領域專家演講。

G. 漲落對自組裝單層膜 SAM 上孤粒子波波前潰散行為的影響:

研究目的、方法、文獻

在適當的濃度及溫度下自組裝單層膜(SAM)分子可自動形成有序層狀結構。其成長過程可由 Fisher's equation 來描述[F.Sagues, et al,Rev.Mod.Phys.79,829(2007)]。這條方程的解是一個以固定波形，向擴散方向前進的孤粒子波。然而最近的 SAM 實驗發現這種波的波前寬度 w 會隨著反應時間變寬[J.F. Douglas, et al, PNAS, 104, 10324 (2007)]，暗示著造成孤粒子波的微觀機制有著不可忽略的漲落。漲落對這類自組裝系統形成過程的影響是本子計劃的關切重點。

結果與討論

廣義 Fisher equation 的 soliton 解可視為趨向平衡的 pathway。為了了解這類趨向平衡的過程，我們在 Ising lattice 上建構了一個類似的趨向平衡的 front propagation model，它有著類似 Fisher equation 的 solution。我們已完成描述此 model 的程式，然而為了觀察 front 長時間下會不會趨向一個穩定形狀需大量記憶體，目前正在 improve 程式效率。

(三) 計畫成果自評

研究內容與原計畫相符程度

以上 A,B,C,D,G 五子計劃方向大致依原規劃進行，E,F 為新方向。

達成預期目標情況

A,C 已完成，正在修改論文。B 已有許多不錯結果，預計兩個月內完成論文。D 成果有趣，但從 Mathematica，Matlab，Neuron 三種程式語言解出的 PDE 結果不完全相同，正在找尋這些語言的內部設定及使用的數值方法。E,F 為新方向，已有部分進展。G 程式已完成，目前遇到計算量太大問題，有待突破。

研究成果之學術或應用價值及主要發現

所有子計劃成果皆以發表論文為目標。主要發現分列於上述的七子計劃內。

其他有關價值綜合評估

此為一個三年計劃，到今年暑假將滿兩年，其中一半子計劃已到達 submit 論文階段，預計在最後一年將陸續完成剩下一半的子計劃。

(四) 參考文獻 列於(二)報告內容中。

(五) 出席國際會議心得報告 (見附件)。